



⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENT- UND
MARKENAMT

Offenlegungsschrift

⑯ DE 198 06 681 A 1

⑯ Int. Cl.⁶:

B 01 L 3/00

G 01 N 1/28

G 01 N 21/17

G 01 N 33/48

51

⑯ Aktenzeichen: 198 06 681.3
⑯ Anmeldetag: 18. 2. 98
⑯ Offenlegungstag: 19. 8. 99

⑯ Anmelder:

Carl Zeiss Jena GmbH, 07745 Jena, DE;
Hewlett-Packard Co., Palo Alto, Calif., US

⑯ Vertreter:

Harbach, T., Dipl.-Phys., 71034 Böblingen

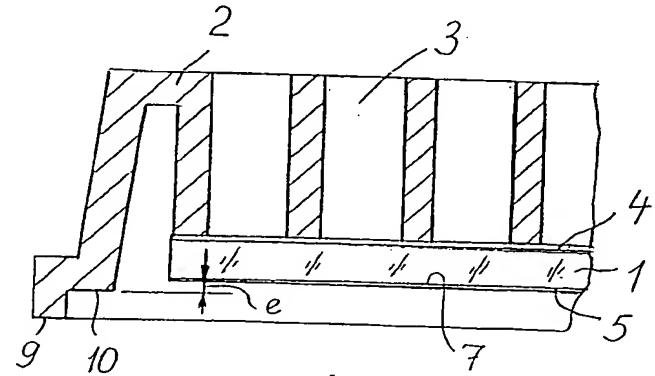
⑯ Erfinder:

Nawracala, Bernd, Dr., 76199 Karlsruhe, DE; Berndt,
Manfred, Dipl.-Ing., 76337 Waldbonn, DE; Elender,
Gunther, Dr., 94081 Fürstenzell, DE; Gräfe, Dieter,
Dipl.-Phys., 07745 Jena, DE; Berthel, Günter,
Dipl.-Ing., 07743 Jena, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑯ Mikrotiterplatte

⑯ Eine Mikrotiterplatte ist aus einer für Licht transparenten Bodenplatte 1 und aus einer, an zwei gegenüberliegenden Oberflächen offenen Kavitätenplatte 2 mit matrixartiger Anordnung der Kavitäten oder Wells 3 aufgebaut. Boden- und Kavitätenplatte sind unlösbar und flüssigkeitsdicht miteinander verbunden. Die Bodenplatte 1 ist 0,01 mm bis ca. 5 mm dick und besitzt eine ebene und strukturlose Oberfläche. Sie trägt an ihrer, den Wells 3 zugewandten ersten Oberfläche ein aus mindestens zwei Schichten mit unterschiedlichem Brechungsindex bestehendes Schichtsystem 4. Die Bodenplatte 1 ist an ihrer, den Wells 3 abgewandten, zweiten Oberfläche 7 mit einer die Reflektivität dieser Oberfläche 7 stark herabsetzenden Beschichtung 5 versehen. Die Bodenplatte 1 ist im unteren Teil der Kavitätenplatte 2 eingelassen, derart, daß sie nicht über eine in der Kavitätenplatte 2 befindliche Auflagefläche 10 hinausragt.



DE 198 06 681 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine Mikrotiterplatte für Screening-Versahren nach der Methode der reflektometrischen Interferenzspektroskopie (RIfS) zur Aufnahme einer Vielzahl von Proben welche gleichzeitig oder nach einander zum Nachweis physikalischer, chemischer, biologischer oder biochemischer Reaktionen und Wechselwirkungen untersucht werden.

Ein Verfahren und eine Einrichtung zur Durchführung von Tests physikalischer, chemischer, biologischer oder biochemischer Reaktionen und Wechselwirkungen nach der Methode der reflektometrischen Interferenzspektroskopie (RIfS) sind in der DE 196 15 366 A1 beschrieben. Dabei wird eine Vielzahl von Proben, die auf einer Substratplatte flächenhaft oder matrixartig angeordnet sind, mit Licht unterschiedlicher Wellenlänge einer durchstimmmbaren Lichtquelle oder eines scannenden Monochromators, welcher einer polychromatischen Lichtquelle nachgeordnet ist, bestrahlt. Danach erfolgt die Abbildung des an einer Grenzfläche einer jeden Probe reflektierten Strahlenanteils durch nachgeordnete, abbildende Elemente auf ein ortsauflösendes Detektorarray oder eine Videokamera. Dieses ermöglicht eine wellenlängenselektive Detektion der durch die Proben beeinflußten, reflektierten Strahlenintensitäten bzw. der Intensitäten der abgebildeten Interferenzen und auch die Ermittlung eines einer jeden Probe zugeordneten, wellenlängenabhängigen Interferenzspektrums sowie die Ableitung von Parametern, die die zu untersuchenden Reaktionen und Wechselwirkungen kennzeichnen.

Zur parallelen Untersuchung einer Anzahl von Proben bezüglich ihrer physikalischen, chemischen oder biologischen Eigenschaften werden sogenannte Mikrotiterplatten verwendet. Die zu untersuchenden Proben sind dabei in kleinen Kavitäten oder Wells matrixartig angeordnet.

Derartige Mikrotiterplatten sind u. a. aus US 5 457 527, WO 97/22754 und WO 95/03538 bekannt. Sie bestehen aus einer Proben- oder Kavitätenplatte und einer Bodenplatte, wobei die Bodenplatte aus Kunststoff oder Glas gefertigt ist. Boden- und Kavitätenplatte sind so zusammengefügt, daß die Bodenplatte die Wells der Kavitätenplatte nach unten hin abschließt. Die Bodenplatte kann transparent ausgebildet sein. Für spezielle optische Nachweismethoden kann die Bodenplatte speziell ausgebildet sein. So beschreiben die Schriften WO 97/22754 und WO 95/03538 Mikrotiterplatten, die am Ort eines jeden Wells eine Prismen- oder Linsenstruktur oder eine Gitteranordnung besitzen. Auf der Bodenplatte sind in beiden Fällen Beschichtungen aufgebracht, die so gestaltet sind, daß sie für Oberflächen-Plasmonenresonanz (SPR) geeignet sind, oder einen Wellenleiterkanal für das Licht bilden. Diese Mikrotiterplatten sind damit für spezielle Anwendung der optischen Detektion, wie Plasmonresonanz- oder Resonant-Mirror-Methode, gestaltet. Zur Verwendung nach der RIfS-Methode sind solche aufwendigen Mikrotiterplatten mit Strukturen auf der Bodenplatte nicht erforderlich.

Aus US 5 313 436 und US 5457 527 ist es bekannt, die Bodenplatte und die Kavitätenplatte miteinander durch Wärmeeinwirkung zu verbinden, wobei beide Platten aus einem Kunststoff bestehen und die Bodenplatte transparent und die Kavitätenplatte opaque ist.

Wie aus DE 196 15 366 A1 bekannt, erfordert das RIfS-Versahren die Gestaltung einer bestimmten Transducer-Oberfläche, die ein entsprechendes RIfS-Schichtsystem trägt. Soll dieses Meßverfahren parallelisiert werden, so eignet sich hierfür eine matrixartige Anordnung der in den Wells angeordneten Proben. Für eine gute und automatische Handhabung der flüssigen oder in einer Flüssigkeit gelösten

Proben empfiehlt sich dabei eine Matrixanordnung entsprechend den Standardrastern von Mikrotiterplatten.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Mikrotiterplatte für Analysen nach der RIfS-Methode zu schaffen, welche einfach aufgebaut ist und hoch genaue Messungen und Analysen an Proben ermöglicht.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe mit den Mitteln des kennzeichnenden Teils des ersten Anspruchs gelöst. In den weiteren Ansprüchen sind Einzelheiten und weitere Ausgestaltungen der Erfindung beschrieben.

Die Mikrotiterplatte für das RIfS-Screening-Versahren besitzt eine von ebenen Oberflächen begrenzte Bodenplatte ohne irgendwelche Strukturen. Auf die obere Oberfläche der Bodenplatte ist als Transducer-Oberfläche ein RIfS-Schichtsystem aufgebracht. Dieses Schichtsystem kann die ganze obere Oberfläche der Bodenplatte bedecken, es kann aber auch nur in den Bereichen der Wells aufgebracht sein. Diese Schichtsystem bildet keinen Wellenleiterkanal. Die Bodenplatte ist so ausgebildet, daß das von unten eingestrahlte Licht einer geeigneten Lichtquelle, wie in DE 196 15 366 A1 beschrieben wird, ungehindert eindringen kann und an dem auf der oberen Oberfläche der Bodenplatte aufgebrachten Schichtsystem, dessen spektrales Reflexionsverhalten durch die aufgebrachten Proben beeinflußt wird, in interferenzmäßiger Überlagerung reflektiert wird. Die der Lichtquelle zugewandte, untere Oberfläche der Bodenplatte ist mit einer reflexmindernden Beschichtung versehen, welche im betrachteten Wellenlängenbereich beim verwendeten Einfallswinkel und bei der verwendeten Polarisierung der verwendeten RIfS-Meßeinrichtung eine Reflektivität von weniger als 10% bewirkt, um eine wirksame Unterdrückung von störenden Reflexen an der Unterseite der Mikrotiterplatte zu erreichen. Um optimale Verhältnisse für das RIfS-Versfahren zu erreichen, empfiehlt es sich, einen Wellenlängenbereich etwa 400 nm bis 800 nm, einem Einfallswinkel von etwa 50° und eine s-Polarisation (senkrecht zur Einfallsebene des eingestrahlten Lichtes) vorzusehen.

Wie in DE 196 15 366 beschrieben, ist für das RIfS-Versfahren eine spezielle RIfS-Beschichtung auf dem Glassubstrat erforderlich. Diese Schichtsystem, bestehend aus einer hochbrechenden und einer relativ dazu niedrigbrechenden Schicht, bildet mit dem Substrat und einer über dem Schichtsystem liegenden, sensiblen Schicht ein interferenzfähiges System, dessen wellenlängenabhängiges Reflexions- und Interferenzverhalten detektiert wird und Informationen über Schichtdicke und Brechungsindex der sensiblen Schicht liefert.

Für die Anwendung des RIfS-Versahrens ist es günstig, wenn das Schichtsystem aus einer 5 nm bis 1000 nm dicken hochbrechenden Schicht und aus einer darauf angeordneten 5 nm bis 1000 nm dicken niedrigbrechenden Schicht besteht, wobei dieses Schichtsystem auf der den Wells zugewandten Oberfläche der Bodenplatte angeordnet ist.

Das Schichtsystem kann auch so ausgebildet sein, daß es aus einer 5 nm bis 1000 nm dicken niedrigbrechenden Schicht und aus einer darauf angeordneten 5 nm bis 1000 nm dicken hochbrechenden Schicht besteht, wobei das Schichtsystem auf der den Wells zugewandten Oberfläche der Bodenplatte angeordnet ist.

Wesentlich ist, daß ein Grenzübergang mit einem hohen Brechungsindexsprung zwischen diesen Schichten einen hohen Reflexionsfaktor liefert, der zusammen mit der Reflexion an der von der Probe herrührenden Anlagerungsgrenzschicht ein charakteristisches Interferenzsignal liefert.

Für eine optimale Funktionsweise der Mikrotiterplatte für das RIfS-Versfahren im sichtbaren Wellenlängenbereich ist es vorteilhaft, wenn die hochbrechende untere Schicht 5 nm bis 50 nm dick ist und aus TiO₂ oder Ta₂O₅ und die niedrig-

brechende, darüberliegende und den Wells zugewandte Schicht 200 nm bis 600 nm dick ist und aus SiO_2 besteht.

Die Mikrotiterplatte ist fertigungstechnisch leicht herstellbar, wenn Bodenplatte und Kavitätenplatte miteinander stoffschlüssig verbunden sind. Das kann z. B. dadurch geschehen, daß die Kavitäten- und die Bodenplatte miteinander durch einen Kleber oder Kitt verbunden sind und daß die Klebe- oder Kittschicht eine solche Dicke aufweist, daß Unebenheiten an den miteinander verklebten oder verklebten Flächen ausgeglichen sind.

Um die zu testenden Materialien zu binden, ist auf der äußeren Schicht der ersten Oberfläche der Bodenplatte ein an sich bekanntes Hydrogel durch eine chemische, kovalente Bindung oder durch Adsorption aufgebracht und das Hydrogel in an sich bekannter Weise durch biologische und/oder synthetische Moleküle funktionalisiert. In an sich bekannter Weise ist dieses Hydrogel z. B. ein Polyzucker, wie Dextran, Agarose oder Stärke, oder ein synthetisches Polymer, wie z. B. Polyethylenglycol, Polyvinylalkohol, Polyacrylamid oder auch ein Derivat dieser Polymere.

Der Vorteil der erfundungsgemäßen Lösung liegt vor allem darin, daß eine fertigungstechnisch leicht herstellbare Mikrotiterplatte geschaffen wird, die für die Parallelisierung des RfS-Verfahrens notwendig ist. Dabei ist von besonderem Vorteil, daß diese Mikrotiterplatte eine mit ebenen unstrukturierten Oberflächen versehene Bodenplatte aus Glas umfaßt, in welcher weder Gitterstrukturen noch irgendwelche andere Profilierungen oder Wellenleiterkanäle angeordnet sind. Diese Bodenplatte trägt auf der einen Seite ein für die Durchführung des RfS-Verfahrens geeignetes Schichtsystem und auf der anderen Seite eine Antireflexionsschicht. Die gesamte Mikrotiterplatte ist so ausgestaltet und dimensioniert, daß sie von ihren Abmessungen her im Wesentlichen den Standardabmessungen von Mikrotiterplatten genügt, um eine automatische Proben- und Flüssigkeitshandhabung zu ermöglichen. Solche Standardabmessungen sind beispielsweise in "Journal of biomolecular Screening", Vol. 1, Number 4, 1996, Seiten 163 bis 168, angegeben.

Um eine gute Stapelbarkeit der Mikrotiterplatten zu erreichen und gleichzeitig die Beschichtung an der unteren Oberfläche der Bodenplatte vor Verschmutzung und Beschädigung zu schützen, ist die Bodenplatte entsprechend den Vorgaben, wie sie im "Journal of biomolecular Screening" angegeben sind, in der Kavitätenplatte versenkt angeordnet, so daß beim Abstellen der Mikrotiterplatte auf ebenen Ablageflächen oder beim Stapeln von Mikrotiterplatten die Kavitätenplatten oder Teile davon als Standfläche oder Stapelfläche (Auflagefläche) genutzt werden. Unter der Bodenplatte verbleibt dabei ein ausreichender Abstand oder ein ausreichendes Spiel zur ebenen Ablagefläche oder zur Stapelfläche oder Auflagefläche der nächsten Mikrotiterplatte.

Die Erfindung soll nachstehend an einem Ausführungsbeispiel näher erläutert werden. In der Zeichnung zeigen

Fig. 1a vereinfacht einen Schnitt durch eine Mikrotiterplatte

Fig. 1b eine Draufsicht auf die Kavitätenplatte einer Mikrotiterplatte,

Fig. 1c vereinfacht einen Schnitt durch die schmale Fläche einer Mikrotiterplatte.

Fig. 2 einen Schnitt durch die Bodenplatte mit aufgebrachten Schichten,

Fig. 3 vergrößert einen Schnitt durch einen Teil einer aus Boden- und Kavitätenplatte bestehenden Mikrotiterplatte und

Fig. 4 zwei übereinander gestapelte Mikrotiterplatten.

Die in den Fig. 1a, 1b und 1c in verschiedenen Schnitten und in Draufsicht dargestellte Mikrotiterplatte besteht aus einer ebenen, strukturlosen Bodenplatte 1 und einer Kavität-

tenplatte 2, welche matrixartig angeordnete, durchgehende Kavitäten oder Wells 3 umfaßt. Bodenplatte 1 und Kavitätenplatte 2 sind stoffschlüssig, beispielsweise durch Kitten oder Kleben oder durch Adhäsion mit Dichtung flüssigkeitsdicht miteinander verbunden, so daß die Wells 3 kleine Behältnisse bilden, in denen die zu untersuchenden Proben eingebracht sind.

Die Bodenplatte 1 ist, wie es aus Fig. 2 hervorgeht, auf den Wells 3 zugewandten Seite mit einem aus mindestens 10 zwei Schichten bestehenden Schichtsystem 4 versehen. Dieses Schichtsystem 4 umfaßt auf der an der Kavitätenplatte 2 anliegenden Oberfläche 6 der Bodenplatte 1 mehrere Schichten 4.1 und 4.2 mit unterschiedlichem Brechungsindex. So kann die unmittelbar auf der Oberfläche 6 angeordnete Schicht 4.1 einen höheren Brechungsindex besitzen als die darüberliegende Schicht 4.2. Auch der umgekehrte Fall ist denkbar, so daß die auf der Oberfläche 6 liegende Schicht 4.1 einen geringeren Brechungsindex besitzt als die auf ihr liegende Schicht 4.2. Die Bodenplatte 1 selbst besitzt eine 15 Dicke von etwa 0,01 mm bis etwa 5 mm, und ist aus einem für Licht transparenten Werkstoff, z. B. einem Kunststoff oder Glas, hergestellt.

Die Dicken der Schichten 4.1 und 4.2 auf der Oberfläche 25 6 betragen etwa 5 nm bis 1000 nm. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform insbesondere für die Anwendung des RfS-Verfahrens im sichtbaren Wellenlängenbereich ist die Schicht 4.1 eine hochbrechende Schicht mit einer Dicke zwischen 5 nm und 50 nm. Diese Schicht besteht dabei idealerweise aus TiO_2 oder Ta_2O_5 . In dieser bevorzugten Ausführungsform ist die darüberliegende Schicht 4.2 die niedrigbrechende Schicht. Sie besteht aus SiO_2 und ist zwischen 30 200 nm und 600 nm dick.

Um Lichtverluste und störende Reflexe für das an der Oberfläche 6 gegenüberliegenden Oberfläche 7 eingeschaltete Licht und Überlagerungen auf die vom oberen Schichtsystem 4 herrührenden reflektierten Strahlanteile so gering wie möglich zu halten, ist auf dieser Oberfläche 7 eine reflexmindernde Schicht 5 aufgebracht, welche die durch Reflexion verursachten Lichtverluste im betrachteten Wellenlängenbereich, bei betrachteten Einfallswinkel und bei der betrachteten s-Polarisation unter 10% reduziert. Entsprechend einer vorteilhaften Ausgestaltung reduziert die reflexmindernde Schicht die durch Reflexion verursachten Lichtverluste im Wellenlängenbereich von ca. 400 nm bis ca. 800 nm, bei einem Lichteinfallswinkel von ca. 50° und bei s-Polarisation auf unter 10%.

Im Falle der Verwendung einer Klebe- oder Kittschicht ist es fertigungstechnisch vorteilhaft, wenn die zum Verbinden der Boden- 1 und der Kavitätenplatte 2 verwendete Kitt- oder Kleberschicht (in den Figuren nicht dargestellt) so dick ist, daß Unebenheiten in den zu verbindenden Flächen der Boden- 1 und der Kavitätenplatte 2 weitestgehend ausgeglichen werden.

Die Schichten 4.1 und 4.2 können die gesamte Oberfläche 55 6 bedecken, sie können aber auch nur dort vorgesehen werden, wo die Wells 3 liegen und auf diese Weise die Bodenfläche der Wells 3 darstellen. Auf der Schicht 4.2 ist als sensitive Schicht ein bekanntes Hydrogel 8 aufgebracht.

Die Wells 3 sind in der Kavitätenplatte 2 in einer Matrixform in bestimmten Rastern angeordnet, so z. B. in einem Raster von 8×12 , 16×24 , 24×36 , 32×48 , 48×72 , 64×96 usw. Die Größe der Mikrotiterplatte ist den gebräuchlichen Automatisierungseinrichtungen zum Handhaben der Proben und den entsprechenden Pipetteneinrichtungen, den Analyse- und Meßgeräten angepaßt.

In Fig. 3 ist ein vergrößelter Ausschnitt durch die Mikrotiterplatte nach Fig. 1a dargestellt, wobei gezeigt wird, daß die Bodenplatte 1 nicht über den unteren Rand 9 der Kavität-

tenplatte 2 hinausragt. Es ist im unteren Bereich der Kavitätenplatte 2 ein Absatz mit einer Auflagefläche 10 vorgesehen, wobei zwischen der unteren Fläche 7 mit der Schicht 5 der Bodenplatte 1 und dieser Auflagefläche 10 ein Abstand e vorhanden ist.

Fig. 4 zeigt vereinfacht die Verhältnisse bei zwei übereinander gestapelten Mikrotiterplatten. Durch die in Fig. 3 vergrößert gezeigte Gestaltung der Mikrotiterplatte wird erreicht, daß bei einem Stapeln mehrerer Mikrotiterplatten, bei welchen die Auflagefläche 10 der oberen Platte auf der oberen Oberfläche 11 der unteren Platte aufliegt, eine Verletzung der Unterseite der Bodenplatte 1 mit ihrer reflexmindernden Schicht 5 mit Sicherheit vermieden wird. Aus dieser Darstellung ist klar ersichtlich, daß zwischen der Bodenplatte 1 der oberen Mikrotiterplatte und der oberen Oberfläche 11 der unteren Mikrotiterplatte ein genügend großer Abstand e vorhanden ist, um eine Berührung und evtl. Beschädigung der Bodenplatte 1 mit ihrer reflexmindernden Schicht 7 mit Sicherheit zu vermeiden.

5

10

15

20

Patentansprüche

1. Mikrotiterplatte für Anlagerungs-Screening-Verfahren, umfassend eine Bodenplatte aus einem für Licht transparenten Werkstoff und eine an zwei gegenüberliegenden Oberflächen offene Kavitätenplatte mit einer matrixartigen Anordnung der Kavitäten oder Wells, wobei Bodenplatte und Kavitätenplatte unlösbar und flüssigkeitsdicht miteinander verbunden sind, und wobei die Bodenplatte an ihrer den Wells zugewandten Oberfläche mit mindestens einer optisch wirksamen Schicht versehen ist, dadurch gekennzeichnet, daß die Bodenplatte 0,01 mm bis ca. 5 mm dick ist und ebene, strukturlose Oberflächen besitzt, daß sie an ihrer, den Wells zugewandten ersten Oberfläche ein aus mindestens zwei Schichten mit unterschiedlichem Brechungsindex bestehendes Schichtsystem trägt, und daß die Bodenplatte an ihrer den Wells abgewandten zweiten Oberfläche mit einer die Reflektivität dieser Oberfläche stark herabsetzenden Beschichtung versehen ist.

25

30

35

40

2. Mikrotiterplatte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Schichtsystem aus einer 5 nm bis 1000 nm dicken hochbrechenden Schicht und aus einer darauf angeordneten 5 nm bis 1000 nm dicken niedrigbrechenden Schicht besteht, wobei die hochbrechende Schicht auf der den Wells zu gewandten ersten Oberfläche der Bodenplatte angeordnet ist.

45

3. Mikrotiterplatte nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Schichtsystem aus einer 5 nm bis 1000 nm dicken niedrigbrechenden Schicht und aus einer darauf angeordneten 5 nm bis 1000 nm dicken hochbrechenden Schicht besteht, wobei die niedrigbrechende Schicht auf der den Wells zugewandten ersten Oberfläche der Bodenplatte angeordnet ist.

50

55

4. Mikrotiterplatte nach mindestens einem der vorgehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die hochbrechende Schicht 5 nm bis 50 nm dick ist und aus TiO_2 oder Ta_2O_5 und die niedrigbrechende Schicht 200 nm bis 600 nm dick ist und aus SiO_2 besteht.

60

5. Mikrotiterplatte nach einem der vorgehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die den Wells abgewandte zweite Oberfläche mit einer Antireflexionsbeschichtung belegt ist, welche in einem Wellenlängenbereich von 400 nm bis 800 nm bei einem Einfallswinkel des Lichtes von ca. 50° und bei s-Polarisation des einfallenden Lichtes eine Reflektivität kleiner als 10% be-

sitzt.

6. Mikrotiterplatte nach einem der vorgehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Kavitäten- und die Bodenplatte stoffschlüssig miteinander verbunden sind.

7. Mikrotiterplatte nach einem der vorgehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Kavitäten- und die Bodenplatte miteinander durch einen Kleber oder Kitt verbunden sind und daß die Klebe- oder Kittschicht eine solche Dicke aufweist, daß Unebenheiten an den miteinander verklebten oder verklebten Flächen ausgeglichen sind.

8. Mikrotiterplatte nach einem der vorgehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß auf der äußeren Schicht der ersten Oberfläche der Bodenplatte ein an sich bekanntes Hydrogel durch eine chemische, kovalente Bindung oder durch Adsorption aufgebracht ist und daß das Hydrogel in an sich bekannter Weise durch biologische und/oder synthetische Moleküle funktioniert ist.

9. Mikrotiterplatte nach einem der vorgehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Hydrogel ein Polyzucker, wie Dextran, Agarose oder Stärke, oder ein synthetisches Polymer, wie Polyethylenglycol, Polyvinylalkohol, Polyacrylamid oder ein Derivat der genannten Polymere ist.

Hierzu 2 Seite(n) Zeichnungen

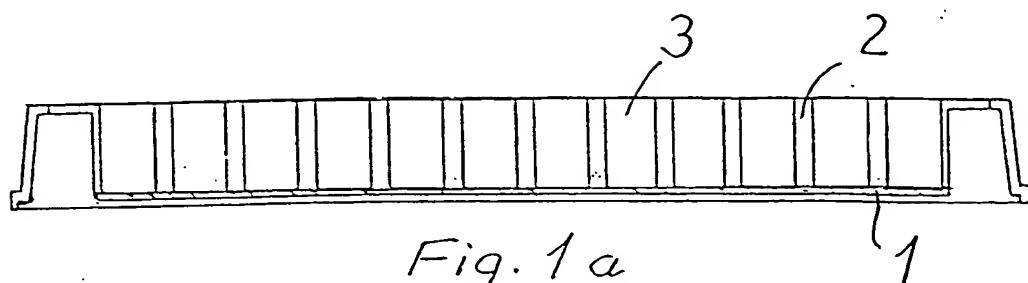


Fig. 1a

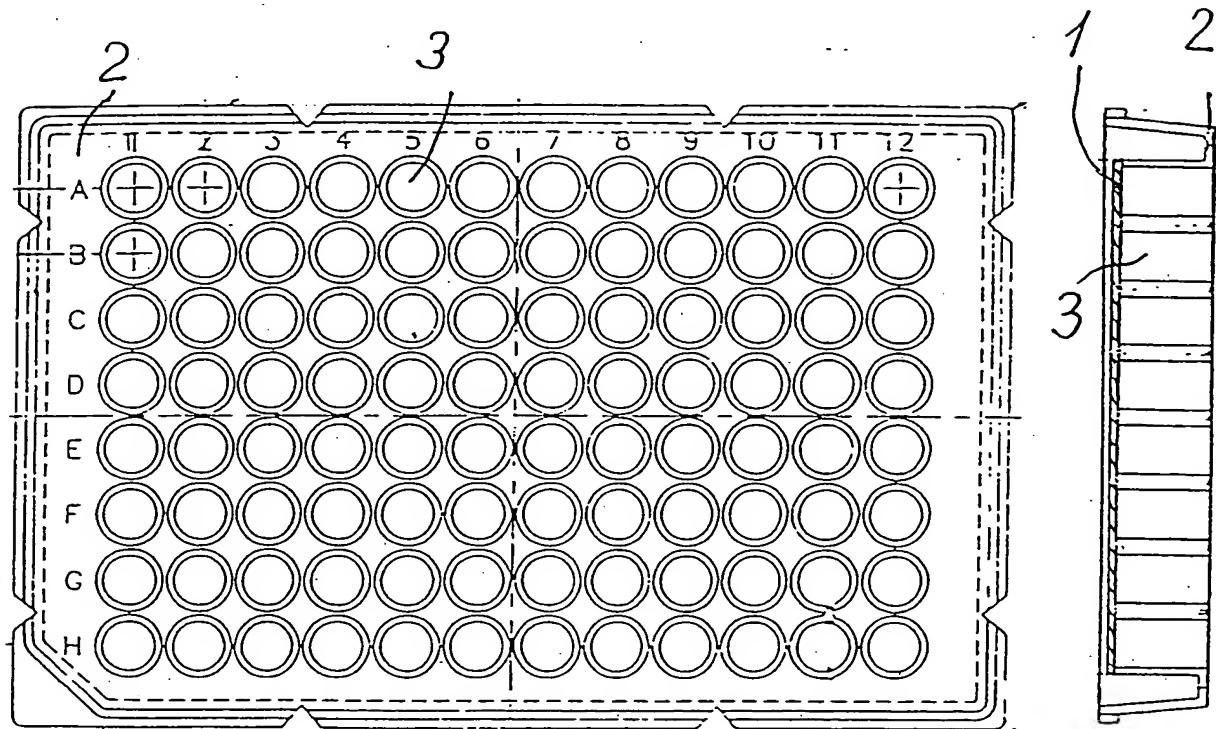


Fig. 1b

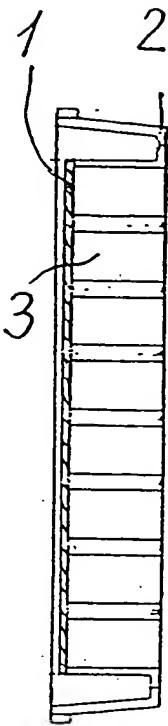


Fig. 1c

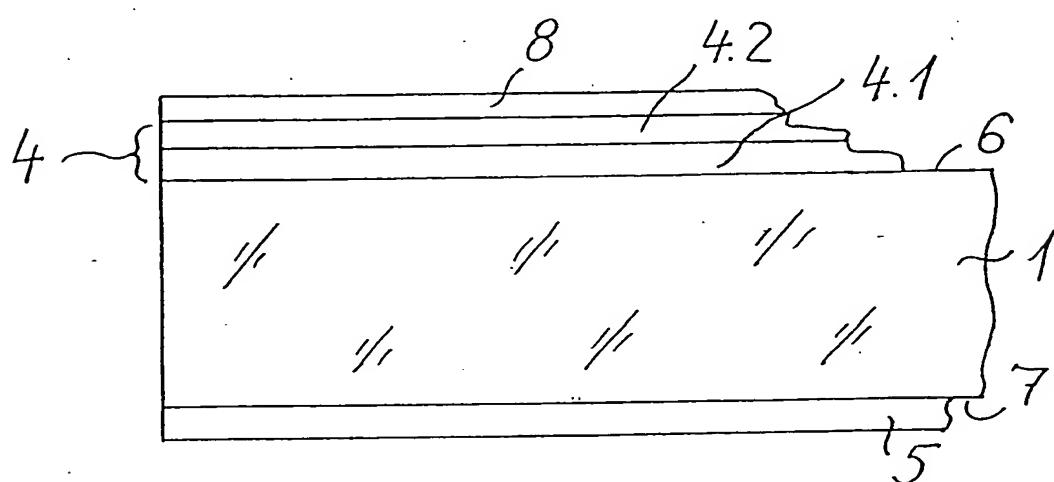


Fig. 2

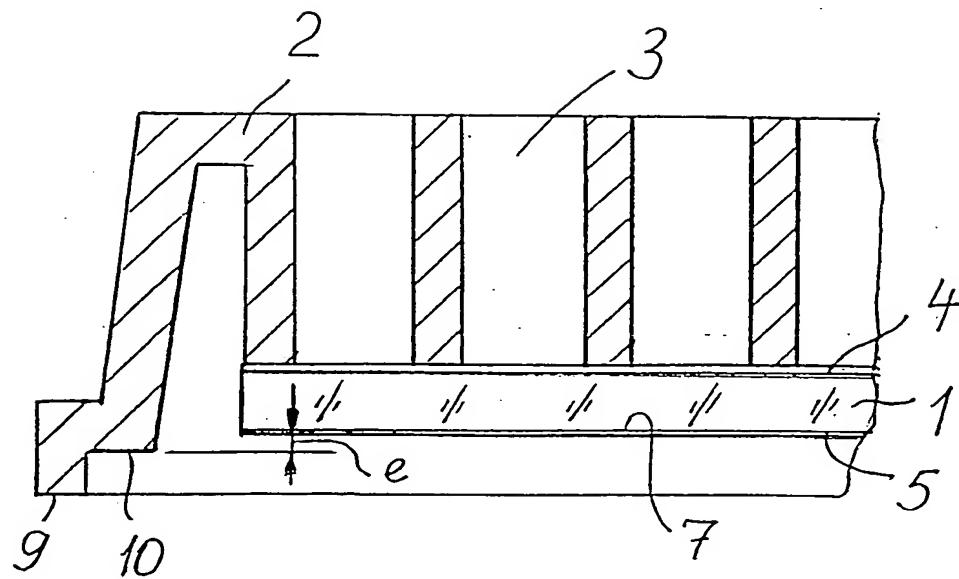


Fig. 3

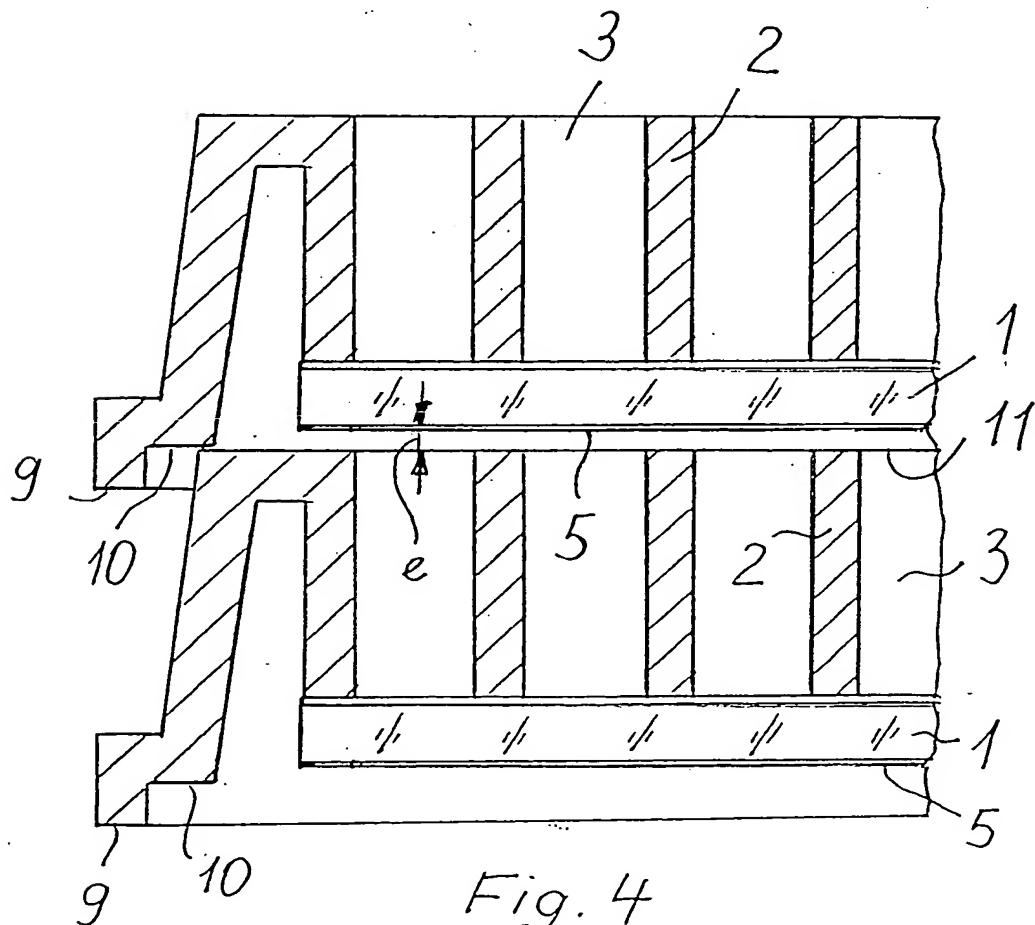


Fig. 4